

TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR AVANSAT

Monul Victoria, Departamentul chimioterapie,
IMSP Institutul Oncologic R. Moldova

Rezumat

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 138 pacienți chimioterapie naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, care au fost randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament: Cisplatin cu Gemcitabin și Cisplatin cu Etopozid în condiții de staționar (primul lot) și în condiții de ambulatoriu (al doilea lot). În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea, toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților. Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistice semnificative. Profilul de toxicitate în ambele brațe a fost asemănător. Au fost observate diferențe cu privire la calitatea vieții pacienților și costurile tratamentului, care s-au dovedit a fi mai optimale la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu. Din perspectiva calității vieții și cheltuielilor aferente tratamentului în cazul pacienților cu CBPNMC avansat, se recomandă administrarea medicației chimioterapice în condiții de ambulatoriu.

Cuvinte-cheie: chimioterapie, cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, tratament ambulatoriu, calitatea vieții

Summary. Out-patient chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer

Purpose this study aims to compare the cost efficacy and patient-reported outcomes between outpatient and inpatient hospital-based chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The primary end point of the comparison was response rate, toxicity, economic cost for therapy and quality of life (QOL) of patients. A total of 135 chemotherapy naive patients with advanced NSCLC were randomized to receive either gemcitabine or etoposide

with cisplatin in the hospital (first arm) and outpatient (second arm). Comparative analysis of the effects of treatment administered in outpatient and inpatient revealed that the response rate, time to progression and survival time did not differ statistically significant. Toxicity profile was similar in both arms. Differences were observed as to the quality of life of patients and the cost of treatment, which were found to be optimal in patients treated in the outpatient setting. Higher satisfaction and lower economic cost for outpatient chemotherapy suggests that ambulatory chemotherapy could be a popular and cost-effective treatment option for pulmonary advanced cancer patients.

Key words: chemotherapy, advanced non-small-cell lung cancer, out-patient treatment, quality of life

Резюме. Амбулаторное химиотерапевтическое лечение больных с распространенным немелкоклеточным раком легкого

В данной работе была проведена сравнительная оценка эффективности, токсичности и стоимости лечения, а также качества жизни пациентов с распространенным раком легкого получавших химиотерапию в стационаре и в амбулаторных условиях. В исследование было включено 138 больных с распространенным раком легкого, получивших курсы химиотерапии по схемам EP и GP в условиях стационара (1 группа) и в амбулаторных условиях (2 группа). Эффективность и токсичность в обеих сравниваемых группах была практически единичной, тогда как амбулаторная химиотерапия позволила пациентам продолжить привычный, достаточно активный образ жизни, а в ряде случаев сохранять трудоспособность, уменьшить материальные затраты на ее осуществление, приблизить непосредственно к пациентам, улучшить комфортность лечения больных и качество их жизни. Амбулаторная химиотерапия отвечает насущным запросам общества по обеспечению приемлемого качества жизни больных и достижения фармако-экономической эффективности лечения. Поэтому, расширение амбулаторного этапа химиотерапии – одна из основных тенденций современной онкологии.

Ключевые слова: химиотерапия, распространенный немелкоклеточный рак легкого, амбулаторное лечение, качество жизни

Introducere

Cancerul bronho-pulmonar (CBP) reprezintă cea mai importantă neoplazie umană în termenii incidenței și mortalității [1]. Incidența CBP în Republica Moldova este de 24,1/ 100.000 locuitori/an, iar mortalitatea de 21,7/100.000 locuitori/an (858 cazuri noi și 774 decese în anul 2013) [2].

Pentru Republica Moldova actualitatea acestei maladii este determinată de faptul că din anul 1982 cancerul pulmonar s-a deplasat pe primul loc în structura mortalității oncologice și-l deține până în prezent [3].

Tragic este că cca 70% de pacienți diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (CPNMC) sunt depistați în stadiile avansate ale bolii (IIIB și IV) și din acest motiv, în cazul acestor pacienți, chimioterapia este linia de tratament de bază [4,5].

Cercetări multiplele care au avut ca obiect de studiu efectele tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu CPNMC au relevat un trend pozitiv al medianei de supraviețuire [6]. Dacă acum două decenii, rezultatele tratamentului specific erau modeste [7], asigurând o supraviețuire mediană sub 5 luni, în perioada recentă, datorită apariției unor linii noi de tratament, perioada de supraviețuire mediană a crescut până la 14 luni [8].

Sărurile de platină, rămân în continuare „vârful de lance” al chimioterapiei CPNMC. Chimioterapia bazată pe Cisplatina prelungește supraviețuirea,

ameliorează calitatea vieții și controlul simptomelor clinice comparativ cu tratamentul simptomatic (best supportive care) la pacienții cu boala avansată și determină o reducere a riscului de deces cu 26% în stadiile IIIB și IV [9-11]. Bazându-ne pe cercetările efectuate anterior și descrise în literatura de specialitate, am selectat pentru analiza noastră două scheme de tratament. Prima schemă include aplicarea combinată a Cisplatinei cu Etoposid. Această schema de tratament a fost una dintre cele mai utilizate la nivel internațional [12,13], din care cauză am ales această combinație și pentru studiul nostru. Pentru cea de a doua schemă am considerat oportun să includem un medicament de generație nouă. Unul dintre ele este Gemcitabin, care și-a demonstrat eficacitatea în mod constant în studii multicentrice [14-18].

Pronosticul în cazul pacienților cu diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat este unul rezervat, deoarece peste 50% bolnavi decedează în primul an al bolii [19]. Astfel, sarcina de bază a medicilor oncologi devine asigurarea unui nivel cât mai ridicat al calității vieții pacienților, implicit prin menținerea activităților cotidiene, relațiilor sociale și de familie ale pacienților. Această asistență poate fi acordată, în special, în cazul pacienților pulmonologici, în condiții de ambulatoriu. Aplicarea tratamentelor cu prioritate în condiții de ambulatoriu, permite ținerea sub observație a acestor categorii de pacienți, chiar și în faze terminale, din cauza aspectelor clinice specifice de progresare a bolii, exclusiv cazurile când

apar complicații cum ar fi pneumonia, canceromatoza și metastazele cerebrale [20,21].

Tratamentul chimioterapic de ambulatoriu este recomandat următoarelor categorii de pacienți: cu statut de performanță ECOG 0-1, care locuiesc la maximum 1,5 ore distanță de instituția sanitară, persoanelor angajate care vor să-și mențină locul de muncă în perioada de tratament, pentru evitarea și prevenirea apariției sindromului depresiv și a demenței senile la pacienți [20].

În unele clinici se practică „internarea cu scop educativ” a pacienților înainte de începerea cursului de chimioterapie și în aceste cazuri, un rol important în pregătirea și informarea pacientului îl joacă corpul paramedical și asistentele specializate în chimioterapie [22].

În scopul organizării calitative a tratamentului de ambulatoriu este necesară întrunirea mai multor condiții: automotivarea pacientului, gradul înalt de cooperare cu membrii familiei, condițiile adecvate de trai, personal medical calificat, organizarea eficientă a activității, care ar permite alocarea unor timpuri de consultare suficienți pacienților (în special celor primari) pentru informarea despre diagnostic, tactica tratamentului și efectele secundare posibile și măsuri de prevenirea lor, efectuarea gamei complete de investigații care permite alegerea strategiei adecvate de tratament și a timpilor de începere a tratamentului chimioterapic [20,24].

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 132 pacienți chimioterapici naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, care au fost randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament: Cisplatin + Etopozid sau Cisplatin + Gemcitabina, în condiții de staționar (primul lot) și în condiții de ambulatoriu (al doilea lot). În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea, toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților.

Selectarea pacienților

Pacienții eligibili pentru acest studiu au fost diagnosticați cu CBPNMC, histologic sau citologic confirmat, stadiul IIIB sau IV; vârsta peste 18 ani; indice de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2; o durată probabilă de viață mai mult de 12 săptămâni; funcțiile renale, hepatice și a măduvei osoase adecvate. Pacienții care nu au fost supuși anterior tratamentului chimioterapic (chimioterapie naivi), iar de la aplicarea radioterapiei a trecut o perioadă mai mare de 3 săptămâni. Pacienții care au avut cel puțin o leziune măsurabilă, cu margini

discrete evidente pe scanări tomografice, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografie, radiologie, sau examene fizice.

Nu au fost incluși în studiul curent pacienții cu: hipercalemiemie, boli concomitente severe, sarcina, metastaze simptomatice ale SNC și pacienții care prezintă devianță psiho-socială pentru acest tratament.

Programul de tratament

Pacienții au fost structurați în funcție de sex, statut de performanță, stadiul și centrul de tratament (staționar de zi sau secție de chimioterapie în staționarul IO) și au fost randomizați pentru una din schemele propuse.

Cisplatin 75 mg/m² a fost administrat printr-o perfuzie de 60 de minute în soluție fiziologică în prima zi în ambele loturi de pacienți, înainte de gemcitabina sau etopozid. Gemcitabin 1000 mg/m² a fost administrat intravenos în decurs de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Etopozid 120 mg/m² a fost administrat intravenos timp de 60 minute în zilele 1, 3 și 5 din fiecare ciclu de 21 de zile. Ciclurile s-au repetat la ziua a 22-a.

Tratamentul de susținere a inclus la necesitate transfuzii de sânge și administrarea de antibiotice, antiemetice și analgezice, după caz. În cazul neutropeniilor prelungite au fost administrați factori de creștere hematopoetică.

S-a permis efectuarea radioterapiei la puncte de durere cu scop paliativ, în cazul în care leziunea iradiată nu a fost unică leziune țintă măsurabilă. Altă terapie antineoplazică în timpul studiului nu a fost permisă. Tratamentul a fost aplicat până la progresia bolii, maximum șase cicluri. Tratamentul a fost întrerupt în cazul în care pacientul a solicitat, sau dacă toxicitatea de la regimul de tratament a fost considerată a fi inacceptabilă, sau în cazul în care medicul curant considera că o schimbare de terapie ar fi în interesul pacientului.

Ajustarea dozelor pentru fiecare medicament, a fost efectuată pe baza datelor de laborator - hemogramă și analiza sângelui biochimică, care se efectuau înainte de fiecare curs de tratament. Pacienții care au necesitat o amânare a tratamentului pentru o perioadă mai mare de cinci săptămâni au fost retrași din studiu.

Evaluarea

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de staționar și ambulator. Dispariția tuturor semnelor de boală a fost definită ca un răspuns complet. Remisiunea parțială a fost definită ca o reducere cu mai mult de 50% a dimensiunilor

tuturor leziunilor tumorale măsurabile față de valorile inițiale, fără apariția unor noi metastaze și fără progresie tumorală în nici un sediu. Boală staționară a fost definită ca o reducere mai mică de 50% sau creșterea cu cel mult 25% a dimensiunilor leziunilor-țintă într-unul sau mai multe sedii. Progresia bolii a fost definită ca o creștere de cel puțin 25% a mărimii unei sau mai multor leziuni măsurabile sau apariția unor leziuni noi. Răspunsurile complete și parțiale ar trebui să fie confirmate de către o a doua evaluare efectuată la o distanță de cel puțin 4 săptămâni.

Estimarea toxicității regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS, Criteriilor de toxicitate ale National Institutes of Health (NIH) și National Cancer Institute SUA (NCI SUA) gradele 0-IV [23]. Principalele reacții adverse înregistrate în timpul aplicării regimurilor de tratament studiate au fost estimate pe baza examenului clinic și probelor paraclinice (de laborator). Monitorizarea principalilor indici se efectua la fiecare serie de tratament. Evaluările au fost realizate prin anamnezis morbi, examinare fizică, analiza statutului de performanță. Principalele probe de laborator evaluate au fost: analiza generală a sângelui, analiza biochimică, analiza generală a urinei și electrocardiograma (ECG), examinarea radiologică și ultrasonografică în funcție de necesitate. Totodată, a fost aplicat un chestionar de evaluare a calității vieții (CV) completat de pacient.

Simptomele de toxicitate au fost înregistrate înainte de fiecare tratament programat, indiferent de întârzierile de tratament.

Chestionarul CV completat de către pacienți a fost Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calității vieții pacienților oncologici care explorează starea funcțională, fizică și simptome, statutul psihologic și situația socială [24].

Rotterdam Symptom Checklist (autor principal Johanna de Haess, 1990) cuprinde 39 de itemi și 3 subscale principale:

1. Scala suferinței fizice produse de cancer - 22 de itemi (ex.: M-am simțit obosit(ă). Am avut dureri musculare. M-am simțit lipsit de energie/lipsit de putere);

2. Scala suferinței psihice generată de cancer - 8 itemi (ex.: Am fost foarte nervos, iritabil. Am fost deprimat, (supărat și melancolic, trist). Am fost cuprins de stări de încordare nervoasă);

3. Scala activităților zilnice/cotidiene - 8 itemi (ex.: Să urcați scările de la locuință; Să faceți plimbări mai lungi, departe de locuință; Să faceți cumpărăturile pentru familie).

Aprecierea generală a stării de sănătate se face pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (excelentă).

Fiecare item poate avea un scor în intervalul de valori 1-4 puncte, cu excepția scalei activităților cotidiene, unde valorile sunt în intervalul 1-7. Se poate calcula și un scor global al întregului chestionar, ce poate lua valori între 39-155 de puncte. Cu cât scorurile sunt mai mari la primele două scale, starea de sănătate a pacientului este mai gravă sau nefavorabilă. La scala activităților zilnice și la scala aprecierii generale a stării de sănătate, scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului.

Chestionarul anonim a fost aplicat prin auto-administrare, cu asistență tehnică minimă din partea personalului medical în unele cazuri și a durat, în medie, 8 minute.

Prelucrarea statistică

În cadrul studiului au fost utilizate comparații după criteriul t-Student pentru valorile medii, χ^2 – pentru frecvențe. Timpul până la progresia bolii a fost definit ca intervalul de timp de la data inițierii tratamentului până la momentul constatării progresiei bolii. Supraviețuirea a fost definită ca intervalul de timp dintre data inițierii tratamentului până la data decesului. Pentru a afișa datele de supraviețuire au fost utilizate curbele Kaplan-Meier. Pentru a compara curbele de supraviețuire a fost folosit testul log-rank. Analiza calității vieții a fost efectuată prin compararea scorurilor medii ale valorilor și prin metoda regresiei logistice.

Caracteristici generale

În perioada 2007-2014, în acest studiu au fost înrolați 132 de pacienți și au fost administrate 481 cicluri de tratament. Vârsta medie a pacienților a fost de $58,9 \pm 0,49$ ani (cu valoarea minimă de 44 ani și maximă de 72 ani). Partea predominantă a pacienților a fost de sex masculin – 116 persoane ($87,9 \pm 2,84\%$).

Majoritatea pacienților au avut stadiul IV al bolii – 103 ($78,0 \pm 3,60\%$) cazuri și, o stare bună sau excelentă de performanță (ECOG 0-1) 99 ($75,0 \pm 3,94\%$).

Pacienții au fost divizați în două loturi în funcție de locul administrării tratamentului: în condiții de staționar (lotul 1) sau ambulatoriu (lotul 2). Loturile au fost echilibrate în funcție de caracteristicile de bază (Tabelul 1).

Șapte pacienți au efectuat radioterapie, înainte de intrarea pe studiu: 3 ($4,5 \pm 2,56\%$) în lotul cu gemcitabin și 4 ($6,1 \pm 2,94\%$) în lotul cu etoposid. Câte doi ($3,0 \pm 2,11\%$) pacienți din fiecare lot de tratament au suportat intervenție chirurgicală, înainte de intrarea în studiu.

În funcție de tipul histologic 71 pacienți ($53,8 \pm 4,34\%$) au avut carcinom pavimentos, a câte 17 persoane ($12,9 \pm 2,92\%$) au avut adenocarcinom sau cancer nediferențiat, respectiv, 8 ($6,1 \pm 2,08\%$) - carcinom cu celule mari (Fig. 1).

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Lotul 1 (staționar), n=63		Lotul 2 (ambulatoriu), n=69		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Sexul pacienților					
Bărbați	56	88,9±3,96	60	87,0±4,05	p>0,05
Femei	7	11,1±3,96	9	13,0±4,05	p>0,05
Histologie					
Ca pavimentos	34	54,0±6,28	37	53,6±6,00	p>0,05
Adenocarcinom	6	9,5±3,70	11	15,9±4,41	p>0,05
Ca nediferențiat	9	14,3±4,41	8	11,6±3,85	p>0,05
Ca cu celule mari	4	6,3±3,07	4	5,8±2,81	p>0,05
Metastaze de cancer	4	6,3±3,07	3	4,3±2,46	p>0,05
Solid	3	4,8±2,68	3	4,3±2,46	p>0,05
Alte tipuri	3	4,8±2,68	3	4,3±2,46	p>0,05
Stadiul bolii					
IIIB	13	20,6±5,10	11	15,9±4,41	p>0,05
IV	48	76,2±5,37	55	79,7±4,84	p>0,05
Avansare	2	3,2±2,21	3	4,3±2,46	p>0,05
Status de performanță					
0	2	3,2±2,21	3	4,3±2,46	p>0,05
1	48	76,2±5,37	46	66,7±5,68	p>0,05
2	13	20,6±5,10	20	29,0±5,46	p>0,05

Rezultatele obținute

Remisia completă nu a fost înregistrată în nici unul din cazurile examinate. În lotul cu gemcitabina remisiune parțială a fost obținută la 24 (36,4±5,92%) pacienți, iar stabilizarea procesului la 30 (45,5±6,13%) pacienți. În lotul cu etoposida remisiune parțială a fost

obținută la 18 (27,3±5,48%) și stabilizarea procesului la 32 (48,5±6,15%) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Fig. 2).

În lotul pacienților tratați în condiții de ambulator remisiune parțială a fost obținută la 24 (34,8±5,73%) pacienți, stabilizarea procesului la 31 (44,9±5,99%)

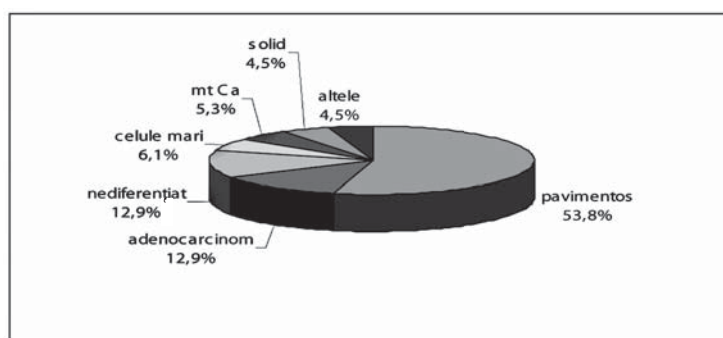


Fig. 1. Structura pacienților în funcție de tipul histologic al cancerului (%).

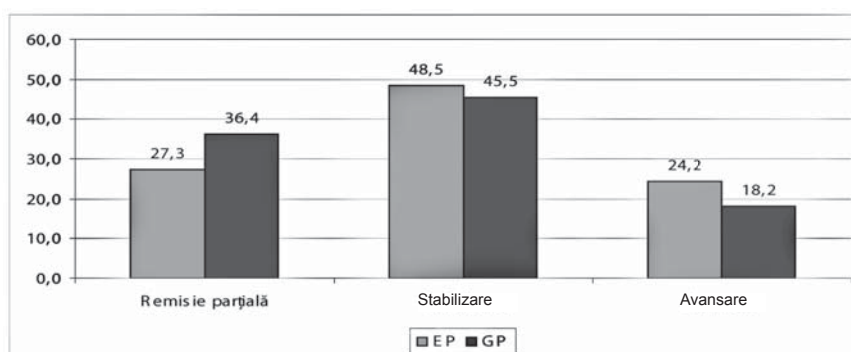


Fig. 2. Ratele variantelor de răspuns la tratament pacienților incluși în studiu în funcție de schema de tratament administrată (%)

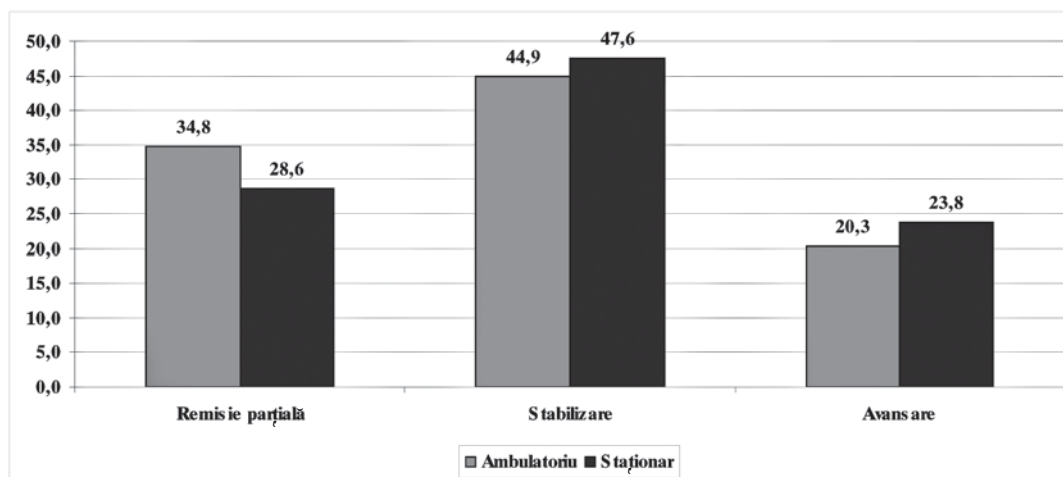


Fig. 3. Ratele variantelor de răspuns la tratament pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului (%)

pacienți iar avansarea la 14 (20,3±4,84%) pacienți. În lotul pacienților tratați în condiții de staționar remisiune parțială a fost obținută la 18 (28,6±5,69%), stabilizarea procesului la 30 (47,6±6,29%) pacienți, iar avansarea la 15 (23,8±5,37%) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Fig. 3).

Durata remisiunii la pacienții tratați cu cisplatin și gemcitabina a fost de 7,9±1,23 luni, comparativ cu 5,9±0,24 luni pentru pacienții din lotul cu etoposid ($p>0,05$). Durată răspunsului de cel puțin 6 luni la pacienții din lotul cu gemcitabina a fost estimată în 17 (25,8±5,38%) cazuri și 10 (15,2±4,41%) cazuri din lotul cu etoposid. Durata remisiunii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de 7,1 luni, comparativ cu 6,6 luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar.

Timpul mediu până la progresia bolii la pacienții tratați cu cisplatin și gemcitabina a fost de 7,0±0,61 luni, comparativ cu 5,8±0,31 luni pentru pacienții din

lotul cu etoposid ($p>0,05$). Timpul mediu până la progresia bolii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de 6,3 luni, comparativ cu 6,4 luni pentru pacienții din lotul din staționar.

Pacienți tratați cu gemcitabina și cisplatin au avut durată medie a vieții 11±0,88 luni, comparativ cu 9,6±0,32 luni la pacienții din lotul cu etoposid ($p>0,05$). Pacienți tratați în condiții de ambulator au avut durată medie a vieții 10,7 luni, comparativ cu 10 luni la pacienții tratați în condiții de staționar.

Supraviețuire de un an a fost înregistrată în cazurile a 26 de pacienți (39%) pentru lotul cu gemcitabina și 18 (27%) pentru pacienți din lotul cu etoposid. Diferența dintre cele două loturi comparate nu este semnificativă statistic (testul log-rank, $P=.19$).

În Tabelul 2 sunt prezentate valorile medii pentru criteriile enumerate mai sus în funcție de locul aplicării tratamentului: în condiții de staționar sau ambulatoriu.

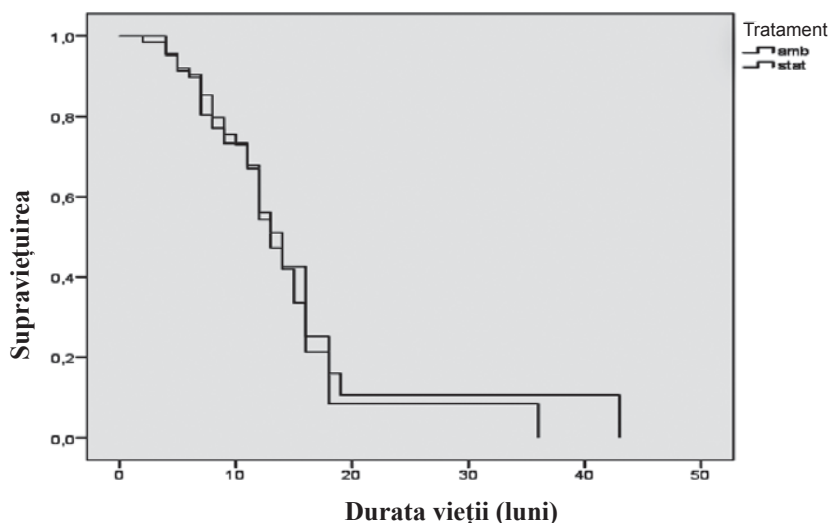


Fig. 4. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier a pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului

Tabelul 2
Durata eficacității chimioterapiei în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Lotul 1 (staționar), n=63	Lotul 2 (ambulatoriu), n=63	Total, n=132	p
Durata remisiunii	7,1±1,05	6,6±0,65	6,8±0,57	p>0,05
Timpul până la progresare	6,3±0,52	6,4±0,45	6,3±0,34	p>0,05
Durata vieții	10,7±0,77	10,0±0,56	10,3±0,47	p>0,05

Analizând curbele de supraviețuire după metoda Kaplan-Meier a pacienților tratați în condiții de ambulatoriu și staționar nu au fost depistate diferențe statistice semnificative (Fig. 4).

Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistice semnificative.

A fost efectuată analiza exploratorie Cox de risc proporțional utilizând eventualii factori de prognostic - vârstă, sex, stadiul bolii, statut de performanță. Ipoteză de risc proporțional nu a fost reprezentativă pentru oricare din acești factori și nici unul nu s-a dovedit a fi un important factor de prognostic (p>0,05) pentru perioada de supraviețuire sau timpul până la progresia bolii.

Intensitatea tratamentului

Pacienții incluși în studiu au primit în total 481 cure de tratament.

Numărul mediu de cicluri administrate unui pacient a fost 3,5±0,14 (cu valorile cuprinse între 2 și 5 cure) în lotul cu gemcitabina și 3,8±0,15 (cu valorile cuprinse între 2 și 6 cure) în lotul cu etoposid, diferența statistic semnificativă între loturi nu există (p>0,05).

La fel nu există diferență statistic semnificativă între valorile medii de cure petrecute în condiții de staționar - 3,6±0,16 cure și ambulatoriu - 3,7±0,14 (p>0,05).

Tabelul 3
Valorile medii de cure petrecute în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	EP	GP	p
Ambulatoriu	4,0±0,20	3,5±0,19	p>0,05
Staționar	3,7±0,23	3,4±0,21	p>0,05

Toxicitatea

În tabelul 3 sunt prezentate principalele efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate la pacienți pe parcursul tratamentului chimioterapic.

Mielosupresia a fost toxicitatea principală. Neutropenie de gradele II și III a fost depistată în ambele loturi de tratament. Neutropenie de gradul III și neutropenie febrilă au fost mai pronunțate în lotul cu

Etoposid+Cisplatin. Anemia și trombocitopenia de grade II și III a fost observată mai des la pacienți tratați după programul Gemcitabin+Cisplatin.

Principalele fenomene toxice non-hematologice au fost greața, vărsăturile și alopecia. Alopecia a fost semnificativ mai puțin pronunțată în lotul cu gemcitabina, dar stările febrile și artralgiile a fost semnificativ mai pronunțate. Cinci pacienți din lotul cu gemcitabina au avut dereglări ale funcției renale de gr. II, în timp ce doar un singur pacient în brațul cu etoposid a avut devieri ale funcției renale.

Profilurile de toxicitate în loturile din staționar și ambulatoriu au fost asemănătoare, fără diferențe statistice semnificative și sunt prezentate în tabelul 5. Excepția este dată de variabila „insomnie”, statistic semnificativ mai mare (p<0,01) în cazul lotului din staționar.

Calitatea vieții

În mod obișnuit, tratamentul oncologic este asociat cu stresul, fenomen care se manifestă mai ales la pacienții cu cancer avansat. În Republica Moldova aspectele legate de relația tratament oncologic - stres au fost studiate mai puțin. În mod tradițional, rezultatele tratamentului sunt evaluate pe baza unor criterii biomedicale, printre care cele mai importante sunt răspunsul la tratament și supraviețuire. Însa aceste criterii devin și mai importante când sunt analizate și prin prisma calității vieții pacientului, în deosebi în cazul când obiectivele tratamentului sunt paliative. Ba mai mult, pentru unele neoplazii, ameliorarea calității vieții este cel mai relevant indicator al supraviețuirii [25-27].

În studiul actual au fost incluși 132 pacienți care au completat cel puțin un chestionar cu privire la calitatea vieții (CV) pacienților oncologici.

Prin metoda regresiei logistice au fost identificați trei predictorii semnificativi statistic (BSF, BE, BP) pentru scorul CV în timpul chimioterapiei de ambulatoriu (tabelul 6). Scoruri mai mari ale statutului bunăstării sociale și familiare, emoționale și psihice a fost asociate cu o ameliorare mai mare a calității vieții în timpul chimioterapiei de ambulatoriu.

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții în cazul tratamentului de ambulatoriu. În același timp, în cazul tratamentului în condiții de staționar, datorită asistenței medicale permanente, s-a observat un grad sporit de confort psihologic în cazurile de toxicitate imediată ridicată.

Costurile tratamentului

Aplicarea chimioterapiei în condiții de ambulatoriu are un efect economic evident prin creșterea numărului de paturi, reducerea cheltuielilor de spitalizare

Tabelul 4

Toxicitatea tratamentului chimioterapic

	Gr. I		Gr. II		Gr. III		TOTAL	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%
Greţuri	278	57,8±2,25	174	36,2±2,19	15	3,1±0,79	467	97,1±0,77
Slăbiciune	435	90,4±1,34	-	-	-	-	435	90,4±1,34
Leucopenie	28	5,8±1,07	64	13,3±1,55	57	11,9±1,47	149	31,0±2,11
Anemie	30	6,2±1,1	70	14,6±1,61	13	2,7±0,74	113	23,5±1,93
Vomă	64	13,3±1,55	10	2,1±0,65	-	-	74	15,4±1,65
Alopecie	61	12,7±1,52	5	1,0±0,46	-	-	66	13,7±1,57
Dureri locale	53	11±1,43	-	-	-	-	53	11,0±1,43
Cefalee	49	10,2±1,38	-	-	-	-	49	10,2±1,38
Inapetenţă	41	8,5±1,27	1	0,2±0,21	-	-	42	8,7±1,29
Trombocitopenie	22	4,6±0,95	-	-	14	2,9±0,77	36	7,5±1,2
Dereglări ale funcţiei renale	23	4,8±0,97	6	1,2±0,51	-	-	29	6,0±1,09
Neutropenie	7	1,5±0,55	5	1,0±0,46	16	3,3±0,82	28	5,8±1,07
Depresie	15	3,1±0,79	-	-	-	-	15	3,1±0,79
Hipertensiune arterială	6	1,2±0,51	8	1,7±0,58	-	-	14	2,9±0,77
Insomnie	14	2,9±0,77	-	-	-	-	14	2,9±0,77
Febrilitate	12	2,5±0,71	-	-	-	-	12	2,5±0,71
Vertije	9	1,9±0,62	-	-	-	-	9	1,9±0,62
Flebita	8	1,7±0,58	-	-	-	-	8	1,7±0,58
Dispnee	7	1,5±0,55	-	-	-	-	7	1,5±0,55
Scădere ponderală	6	1,2±0,51	1	0,2±0,21	-	-	7	1,5±0,55
Dereglări ale funcţiei ficatului	6	1,2±0,51	1	0,2±0,21	-	-	7	1,5±0,55
Parestezii	4	0,8±0,41	2	0,4±0,29	-	-	6	1,2±0,51
Cardialgii	5	1,0±0,46	-	-	-	-	5	1,0±0,46
Artralгии	4	0,8±0,41	-	-	-	-	4	0,8±0,41
Ototoxicitate	4	0,8±0,41	-	-	-	-	4	0,8±0,41
Hipotensiune arterială	-	-	3	0,6±0,36	-	-	3	0,6±0,36
Infecţii	3	0,6±0,36	-	-	-	-	3	0,6±0,36
Hiperglicemie	2	0,4±0,29	-	-	-	-	2	0,4±0,29

şi economisirea resurselor materiale. Calculul costurilor chimioterapiei este o operaţiune complexă, deoarece trebuie să includă o analiză detaliată a cheltuielilor directe şi indirecte, a indicatorilor de calitate a vieţii pacientului, a costurilor sociale.

Spre exemplu, costul per/ pat-zi fără medicamente în staţionar, reprezintă 199 lei, iar în condiţiile staţionarului de zi, acest cost reprezintă doar 18 lei.

Costul mediu a unui caz tratat în lotul de staţionar a constituit 4945 lei şi 1925,9 lei în lotul ambulatoriu, diferenţa de cost a constituit 60%.

Concluzii

Pentru prima dată în Moldova, folosind analiza combinată clinico-economică a fost comparată eficienţa cost/beneficiul a tratamentului pacienţilor cu cancer pulmonar non-microcelular avansat în condiţii de staţionar şi ambulatoriu.

Între loturile comparate nu s-au înregistrat diferenţe statistic semnificative din punct de vedere demografic, histologic şi de pronostic.

Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiţii de ambulatoriu şi staţionar a relevat, că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii şi timpul de supravieţuire nu prezintă diferenţe statistic semnificative. Intensitatea şi eficienţa tratamentului au fost identice în ambele loturi.

Profilul de toxicitate în ambele braţe a fost asemănător.

Au fost observate diferenţe cu privire la calitatea vieţii pacienţilor şi costurile tratamentului, care s-au dovedit a fi mai optimale la pacienţii trataţi în condiţii de ambulatoriu.

Avantajele chimioterapiei efectuate în condiţii de ambulatoriu sunt următoare: administrarea tratamentului chimioterapic în condiţii de confort şi siguranţă, cu respectarea dorinţei pacientului de a evita spitalizarea şi asigurarea menţinerii confortului psihologic, fizic şi a modului obişnuit de viaţă.

Din perspectiva calităţii vieţii, eficacităţii şi inten-

Tabelul 5

Toxicitatea tratamentului chimioterapic în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Ambulatoriu		Staționar		Comparația	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	t	P
Grețuri	250	97,3±1,02	217	96,9±1,16	0,260	p>0,05
Slăbiciune	240	93,4±1,55	195	87,1±2,24	2,322	p>0,05
Leucopenie	88	34,2±2,96	61	27,2±2,97	1,670	p>0,05
Anemie	65	25,3±2,71	48	21,4±2,74	1,002	p>0,05
Vomă	32	12,5±2,06	42	18,8±2,61	1,895	p>0,05
Alopecie	37	14,4±2,19	29	12,9±2,24	0,463	p>0,05
Dureri locale	27	10,5±1,91	26	11,6±2,14	0,384	p>0,05
Cefalee	22	8,6±1,75	27	12,1±2,18	1,253	p>0,05
Inapetență	25	9,7±1,85	17	7,6±1,77	0,836	p>0,05
Trombocitopenie	21	8,2±1,71	15	6,7±1,67	0,617	p>0,05
Dereglări ale funcției renale	14	5,1±1,37	15	6,7±1,67	0,570	p>0,05
Neutropenie	13	1,5±0,55	15	6,7±1,67	0,759	p>0,05
Depresie	7	2,7±1,02	8	3,6±1,24	0,529	p>0,05
Hipertensiune arterială	7	2,7±1,02	8	3,6±1,24	0,529	p>0,05
Insomnie	2	0,8±0,55	12	5,4±1,05	2,860	p<0,01
Febrilitate	8	3,1±1,08	4	1,8±0,88	0,949	p>0,05
Vertije	4	1,6±0,77	5	2,2±0,99	0,539	p>0,05
Flebita	4	1,6±0,77	4	1,8±0,88	0,195	p>0,05
Dispnee	4	1,6±0,77	3	1,3±0,77	0,191	p>0,05
Scădere ponderală	2	0,8±0,55	5	2,2±0,99	1,288	p>0,05
Dereglări ale funcției ficatului	4	1,6±0,77	3	1,3±0,77	0,199	p>0,05
Parestezii	4	1,6±0,77	2	0,9±0,63	0,666	p>0,05
Cardialgii	3	1,2±0,67	2	0,9±0,63	0,299	p>0,05
Artralгии	3	1,2±0,67	1	0,4±0,45	0,896	p>0,05
Ototoxicitate	2	0,8±0,55	2	0,9±0,63	0,137	p>0,05
Hipotensiune arterială	1	0,4±0,39	2	0,9±0,63	0,682	p>0,05
Infecții	2	0,8±0,55	1	0,4±0,45	0,470	p>0,05

Tabelul 6

Coeficienții de regresie logistică a factorilor predictorii ce influențează calitatea vieții pacienților oncologici în funcție de locul tratamentului

Variabile	Lotul 1 (staționar)	Lotul 2 (ambulatoriu)	P
	β1	β2	
BSF	0,62	1,12	<0,001
BE	0,40	1,26	<0,01
BP	0,41	1,34	<0,01

BSF - bunăstarea socială/familiară, BE - bunăstarea emoțională, BP - bunăstarea psihică.

sității tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu CBPNMC avansat, putem recomanda administrarea medicației în condiții de ambulatoriu.

Bibliografie

1. Miron L. Terapia Oncologică: opțiuni bazate pe doze. Iași: Institutul European, 2008. 132 p.
2. Cernat V., Bîlba V. Aspectele medico-sociale ale

morbidității oncologice în Republica Moldova. In: Buletinul informational al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova, Științe Medicale, 2013, nr.1/2, p. 46-50.

3. Protocolul clinic național „Tumori maligne ale plămânului” Aprobare prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 566 din 13.08.2010 old.ms.md/_.../6513-Tumori%2520maligne%...

4. Grilli R., Oxman A.D., Jullian J.A. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: How much benefit is enough? *Journal of Clinical Oncology* 11:1866-1872, 1993.
5. Souquet P.S., Chauvin F., Boisse J.P. et al: Polychemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: Meta-analysis. *Lancet* 342:19-21, 1993.
6. Novello S., Le Chevalier T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1 Early-stage disease. *Oncology*. 2003;17:357-364.
7. Hansen H.H. Is there a role for chemotherapy of non-small-cell lung cancer? *Ann Oncol* 6:79-82, 1995 (suppl 1).
8. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *Journal of Clinical Oncology* 2011;61:69-90.
9. Agra Y., Pelayo M., Sacristan M., Sacristan A., Serra C., Bonfill X. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;7: CD001990.
10. De Petris L., Crinò L., Scagliotti G.V. et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1136-1141.
11. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii şi practică. Iaşi: Kolos group, 2005. 189p.
12. Splinter T.A. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 26:1093-1099, 1990.
13. Murray N. „A review of first-line treatment for nonsmall-cell lung cancer”. *Journal of Thoracic Oncology* 1 (3): 270-278, 2006.
14. Crino L., Scagliotti G., Marangolo M. et al: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 15:297-303, 1997.
15. Steward W.P., Dunlop D.J., Dabouis G. et al. Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-smallcell lung cancer: Preliminary results. *Semin Oncol* 23:43-47, 1996 (suppl 10).
16. Einhorn L.H. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group Study. *Semin Oncol* 24:24-26, 1997 (suppl 8).
17. Anton A., Artal A., Carrato A. et al. Gemcitabine plus cisplatin in advanced NSCLC: Final phase II results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:461, 1997 (abstr 1656).
18. Felipe Cardenal, M. Paz Lopez-Cabrerizo, Antonio Anto, et al: Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, No 1 (January), 1999: pp 12-18.
19. Cancerul bronhopulmonar . www.sanataplus.ro/.../cancerul-bronhopulmonar
20. Shuichi Yoneda. Out-Patient Chemotherapy for Lung Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007;34:533-537.
21. Ishiura Y., Yamamoto H., Terasaki Y. et al. Analysis of factors associated with quality of life for patients with non-small lung cancer receiving outpatient vinorelbine therapy as alternative inpatient therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007;34:1401-1404.
22. Iustin Lupu. Calitatea vieţii în sănătate definiţii şi instrumente de evaluare. In *Calitatea vieţii XVII*, nr. 1-2, 2006, p. 73-91.
23. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii şi practică. Iaşi: Kolos group, 2005. 1145-1160 p.
24. Igarashi, T. The development of an outpatient treatment system for cancer chemotherapy. *Jpn J Cancer Chemother* 2000; 27: 1647-1655.
25. American Society of Clinical Oncology Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol*. 1996;14:671-679.
26. Montazeri A., Gillis C.R., McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. *Chest*. 1998;113:467-481.
27. Mor V., Stalker M.Z., Gralla R., Scher H.I., Cima C., Park D. et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:771-785.